

Trousseau Sendromu: Karsinomaya Eşlik Eden Derin Ven Trombozu

Trousseau Syndrome: Carcinoma-Associated Deep Venous Thrombosis: Case Report

Hamit Serdar BAŞBUĞ,^a
Macit BİTARGİL,^a
Kevser TURAL,^a
Hakan GÖÇER,^a
Yalçın GÜNERHAN,^a
Kanat ÖZİŞİK^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kars

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Kars,
TÜRKİYE/TURKEY
s_basbug@hotmail.com

ÖZET Eğer ileri dönem bir kanser hastasında nedensiz süperfisiyal tromboflebit ve eşlik eden derin venöz tromboz (DVT) görülüyorsa, paraneoplastik bir sendrom düşünülmelidir. Malignite eşliğinde gelişen hiperkoagülopati ve DVT ile karakterize bu sendrom, Trousseau Sendromu olarak bilinmektedir. Burada kliniğimize başvuran ve geç dönem metastatik gastrik adenokarsinoma tanısı olan 82 yaşında erkek hastada gelişen Trousseau Sendromu sunulmuştur. Genelde viseral karsinoma hastalarında görülen bu sendromun tanı ve tedavisinin nasıl planlanması gerektiği konusunda deneyimlerimizin aktarılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboz; tromboflebit; karsinoma

ABSTRACT Appearance of simultaneous superficial thrombophlebitis of unknown reason and deep venous thrombosis (DVT) in an advanced-stage cancer patient, a paraneoplastic syndrome must be considered. Trousseau Syndrome is characterized by hypercoagulability and DVT accompanied by certain carcinomas. A 82-year-old man who had been diagnosed with advanced stage metastatic gastric adenocarcinoma referred to our clinic with the signs of Trousseau Syndrome. In this report we aimed to share our experience on planning diagnosis and treatment of Trousseau Syndrome, which is usually seen in patients with visceral carcinomas.

Key Words: Venous thrombosis; thrombophlebitis; carcinoma

Damar Cer Derg 2014

Trousseau bulgusu, belirli karsinoma tiplerinde görülen, venöz tromboz ve hiperkoagülabilité ile karakterize bir bulgudur ve Trousseau Sendromu olarak da adlandırılır.

İlk kez 1860'larda Armand Trousseau tarafından tarif edilmiş, sonradan yazar aynı belirtileri kendinde bulmuş, ardından pankreas kanseri olduğu teşhis edilmiş ve bundan hemen sonra da hayatını kaybetmiştir.¹ Dr. Trousseau ileri görüşüyle, malignitedeki tromboemboliyi lokal inflamasyon ya da mekanik etkiden çok, kan kompozisyonundaki değişimlere bağlamıştır. Klinik gözlemleriyle cerrahi ve otopsi bulgularını birleştiren Dr. Trousseau, lokalize kanserin vücudun herhangi bir yerinde tromboz oluşturabilen genel bir hiperkoagülabilité durumunu indüklediğini fark etmiştir. Kanserle ilişkilendirdiği birçok rekürrent tromboz vakası tanımlamış, hatta vi-

seral karsinomaların teşhisinde kullanmıştır. Altmış altı yaşında sol kolunda oluşan tromboflebiti fark etmesinin ardından, pankreas kanseri olduğunu kendisi teşhis etmiş, ve birkaç ay sonra da hayatını kaybetmiştir.

Spontan venöz tromboembolizmin (VTE) erken dönem malignitelerle ilişkisi tam olarak kanıtlanmasa da, Trousseau Sendromu'nun ilerlemiş malignitelerle, özellikle pankreas, pulmoner ve gastrik tümörlerle ilişkisi tam olarak açıklanmıştır.²

OLGU SUNUMU

İleri evre metastatik gastrik adenokarsinom tanısı olan 82 yaşında erkek hasta sol bacakta şişlik, medial kalf bölgesinde kızarıklık, ısı artışı ve ağrı şikayetleri ile başvurdu. Ayrıca nefes darlığı ve produktif öksürük şikayetleri de mevcuttu. Anamnezinde rekürent venöz tromboz hikayesi vermekte, 3 ay önce başka merkezde DVT tedavisi aldığını belirtmekteydi. Fizik muayenede hastanın ileri derecede kaşektik olduğu (boy: 160 cm, kilo: 57 kg, beden kitle indeksi: 22,26) görüldü. Sol bacakta kalf mediyalinde yüzeysel tromboflebit ve yaygın selülit ile beraber, Homans pozitifliği mevcuttu. Diğer bacakla arasındaki çap farkı midfemoral bölgeden 13 cm olarak ölçüldü (Resim 1, 2). Solunum sistemi muayenesinde bilateral ral, ronkus ve krepitasyon duyuldu. Kan tetkiklerinde; hemoglobin 9,7 g/dl, Hematokrit %31, MCV 71 fL, lökosit 17,6 10⁹/L, trombosit 86.000/mikrolitre, sedimantasyon 38 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 29 mg/dl olarak tespit edildi. Akciğer filminde bilateral infiltrasyon, bilgisayarlı tomografide ise pnömoni olarak değerlendirilen lokal konsolidasyon bölgeleri görüldü. Kan gazında pO₂ 69,3 mmHg, pCO₂ 40,1 mmHg ölçüldü. Alt ekstremitelerinin bilateral değerlendirildiği renkli Doppler ultrasonografide (RDUS), sol derin venöz sistemde, popliteal venden iliyak vene kadar uzanan yaygın tromboz saptandı. Yüzeysel tromboflebit, DVT, akut pnömoni, şüpheli pulmoner tromboemboli (PE) ve Trousseau Sendromu tanılarıyla hasta yoğun bakıma yatırılarak antibiyoterapi (vancomisin+ imipenem) başlandı. Lökosit ve CRP değerlerinin düşme eğilimine girmesi ve kısmi klinik düzelme sağlanması üzerine, kalıcı inferior



RESİM 1: Derin ven trombozu olan bacakta ileri derecede çap artışı.



RESİM 2: Aynı olgunun lateralden görünümü.

vena kava (IVC) filtresi (Option™) takıldı. Sol popliteal venin ileri derecede tromboze olması perkutan girişimi imkansız hale getirdiğinden, rotasyonel farmakomekanik trombektomi işlemi uygulanamadı. Yoğun bakım takibine devam edilen hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane™ 1,2 ml/gün) başlandı. Antibiyoterapi 10 güne tamamlanırken, gelişen hematemez nedeniyle antikoagulan tedavisi 3 gün sonra kesildi. Mikrositer anemisi

olması ve hemostaz sağlaması amacıyla, 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve 2 ünite taze donmuş plazma verildi. Hemogloblin değeri 11,8 mg/dl'ye yükseldi ve hematemez kesildi. Pnömoni kliniği gerileyen, yüzeysel tromboflebit bulguları ve enfeksiyon parametreleri düzelen hastanın, bacak çapında 4 cm azalma olduğu saptandı. RDUS ile kontrolünde parsiyel rekanalizasyon görülse de, DVT'nin hala devam ettiği saptandı. Kontraendike olmasından dolayı antikoagülasyon tedavisi sürdürülemeyen hastanın maligniteye yönelik palyatif tedavisine devam edildi.

TARTIŞMA

Bazı maligniteler, özellikle gliomlar (%25), pankreas, akciğer ve mide adenokarsinomları hiperkoagülabilité ile seyredebilirler. Nedeni tam olarak bilinmese de, bu durumun muhtemelen tümör tarafından salgılanan bazı faktörlere, özellikle de kanda dolaşan ve doku faktörü içeren mikrovezikül havuzuna bağlı olduğu düşünülmektedir.³ Bazı adenokarsinomlar, trombositler üzerinde bulunan selektin ile etkileşime giren bir protein olan müsin salgırlarlar. Bu nedenle de küçük trombüslerin oluşmasına neden olurlar.⁴ Maligniteye bağlı hiperkoagülabilité gelişen hastalarda, portal venlerde, ekstremitelerin derin venlerinde ya da herhangi bir yerdeki yüzeysel venlerde spontan olarak trombüs oluşabilir. Bu nedenle, hem yüzeysel tromboflebit hem de DVT aynı anda görülebilir. Genelde bir arada olmayan bu iki durumun birlikte görülmesi, bahsedilen reolojik patolojiden kaynaklanmaktadır ve Trousseau Sendromunu düşündürmelidir.

Kanser hastalarında VTE, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Bu hastalarda antikoagülasyon tedavisi genelde kontraendike olduğundan, IVC filtresi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat kullanımı, güvenilirliği, geri alınıp alınmayacağı konusunda yeterli çalışma mevcut değildir.⁵ Hastanın kliniğinde solunums semptomlarının olması ve mevcut pnömonik enfeksiyon muhtemel PE tablosunu düşündürmüş, rekürrent PE riskini ve buna bağlı komplikasyonları en aza indirmek amacıyla IVC filtresi takılmıştır. Bütün bunlar düşünüldüğünde, IVC filtresinin takılması doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir. IVC filt-

resinin tamamlayıcı unsuru haline gelen mekanik trombektominin denenmesinde sakınca olmamasına rağmen, kronik sert trombüs ile dolu popliteal vene perkutan girişimin zorluğu, girişim sağlansa bile trombektomi kateterinin ilerlememesi olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Nitekim bu olguda popliteal vene perkutan girişim mümkün olmadığından, mekanik trombektomi yapılamamıştır.

Bir diğer soru da, platelet sayısı normale göre düşük olmasına rağmen (86.000/ mikrolitre) neden tromboz gelişmektedir? Hafif-orta trombositopenide (trombosit <150.000/mikrolitre) bile kanama eğilimi ciddi oranda artarken, bu hastada tromboz değil de kanama olması gerekmez miydi?⁶ Tümörün yapısal özelliklerine bağlı olarak membran yüzeylerinde doku faktörleri kodlamakta olan kanser hücreleri, bu hücreleri ya da oluşan vezikülleri kan dolaşımına salabilmektedir.⁷ Bu veziküller de endotele yapışarak trombojenik altyapıyı hazırlamakta, trombosit membranındaki selektin ile tümör tarafından salgılanan müsin birlikteliği ise agregasyonu, dolayısıyla trombüs oluşmasını provoke etmektedir. Bu nedenden dolayı, trombosit sayısı düşük olsa bile yine de tromboz gelişebilir.

Sonuç olarak, eğer bir hastada tromboflebit ve DVT aynı anda mevcut ise, rekürrent ve migratuar tromboflebit atakları oluyorsa, warfarin tedavisine cevap vermiyorsa ve hastada kanser tanısı da mevcutsa, ilk olarak Trousseau Sendromu düşünülmelidir. Eğer konulmuş bir kanser tanısı yoksa, bu bir paraneoplastik sendrom olduğundan, bulguları tedavi ederken vakit kaybetmeden altta yatan malignitenin araştırmasına da başlanmalıdır. Tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmeli, warfarin etkisiz olduğundan kullanılmamalıdır.⁷ Bu hastalarda sürekli bir düşük profilili intravasküler koagülasyon durumu olduğundan, asemptomatik olsalar bile ömür boyu heparin tedavisi verilmesi gerekmekte, bir gün bile almadıkları takdirde tromboz tekrarlayabilmektedir. Aynı zamanda PE riskine karşı IVC filtresi takılması da değerlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Samuels MA, King ME, Balis U. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31-2002. A 61-year-old man with headache and multiple infarcts. *N Eng J Med* 2002;347(15):1187-94.
2. Kawaguchi S, Ishiguro A, Suzuki K, Hanada N, Takahata T, Itoh J, et al. [A case of unresectable advanced gastric cancer with Trousseau syndrome]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009;36(2):317-20.
3. Del Conde I, Bharwani LD, Dietzen DJ, Pendurthi U, Thiagarajan P, López JA. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):70-4.
4. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003;112(6):853-62.
5. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, et al. Inferior vena cava filter usage, complications and retrieval rate in cancer patients. *Am J Med* 2014 Jul 2. pii: S0002-9343(14)00566-X. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.025.
6. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28(6):1871-6.
7. Callender N, Rapaport SI. Trousseau's syndrome. *West J Med* 1993;158(4):364-71.